UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952-1953 - N° 84

ASPECTS ACTUELS DU PURPURA CHEZ LES TUBERCULEUX

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 13 Mars 1953

PAR

Bernard JARRY

né le 19 Juin 1922 à MONTMORILLON (Vienne)

Examinateurs de Thèse : MM. PIECHAUD, Professeur, Président ; CREYX, Professeur, SARIC, Professeur, LENG-LEVY, Agrégé. — Juges

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION

183, Cours de la Marne

—1953—

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543913_0078

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952-1953 - N° 84

ASPECTS ACTUELS DU PURPURA CHEZ LES TUBERCULEUX

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 13 Mars 1953

PAR

Bernard JARRY

né le 19 Juin 1922 à MONTMORILLON (Vienne)

Examinateurs de Thèse : MM. PIECHAUD, Professeur, Président ; CREYX, Professeur, SARIC, Professeur, LENG-LEVY, Agrégé. — Juges

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
183, Cours de la Marne

—1953—

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET, DUPERIE, CHELLE

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN MASSÉ
Clinique d'accouchements.	PIVIÈRE
Clinique gynécologique...	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PACHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants.	FONTAN
Zoologie et parasitologie.	SIGALAS

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique.	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires.	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie.	GIRARD
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER

	MM.
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER
Pharmacie (3e section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	DUBARRY F.-J. TRAISSAC BERGOUIGNAN LENG-LEVY
Chirurgie générale	LAUMONIER CHAVANNAZ
Obstétrique	MAHON CHASTRUSSE

	MM.
Ophtalmologie	BESSIERE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Histologie	N...
Pédiatrie et puériculture.	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	PERY
Puériculture	VERGER
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI COUSTOU
Anatomie	RIGAUD
Chimie minérale	BABIN
Cryptogamie	LAUBIE

	MM.
Pharmacie galénique	
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	NEUZIL
Pathologie chirurgicale	VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Qui ont été pour moi un admirable
exemple de sacrifice et de dévouement.
En témoignage de ma filiale affection.

A MA FEMME

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA GRAND-MÈRE

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE DOCTEUR TESSIER

Médecin phtisiologue des Hôpitaux
Ancien Chef de Clinique a la Faculté

A MONSIEUR LE DOCTEUR NAPPÉE

Médecin résidant du Centre Xavier-Arnozan

Ils m'ont inspiré ce sujet de thèse. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma gratitude pour m'avoir encouragé dans ce travail et prodigué leurs conseils éclairés.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LENG-LÉVY

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Ordre de la Libération
King's Medal in the Cause of Freedom

MONSIEUR LE PROFESSEUR RENE SARIC

Professeur de pathologie générale et expérimentale
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR CREYX

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction publique

Hommages respectueux.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIÉCHAUD

PROFESSEUR D'HYGIÈNE ET DE CLINIQUE DE LA TUBERCULOSE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

CHEVALIER DE L'ORDRE DE LA SANTÉ

MÉDAILLE DES ÉPIDÉMIES

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

FELLOW IN THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

Nous le remercions vivement du très grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre reconnaissance et notre respectueux dévouement.

INTRODUCTION

C'est un fait banal et courant que de constater les modifications et les changements apportés tous les jours dans l'évolution de l'art médical par les progrès des moyens de diagnostic et de traitement ; c'est un lieu commun de l'écrire. Certaines affections sont à ce point modifiées dans leur aspect actuel que l'on retrouve rarement un tableau clinique correspondant à celui qu'en firent les classiques. Nous n'en voulons pour exemple que la pneumonie. C'est d'ailleurs dans le domaine de la pathologie infectieuse que l'évolution est la plus sensible ; déjà considérablement modifié par l'apparition des sérums et des vaccins, voici que le pronostic des maladies infectieuses est transformé par l'avènement des antibiotiques. Sans doute, certains succès demeurent-ils précaires, on sait que les corps microbiens savent se défendre contre les armes qu'on leur oppose, mais l'espoir est désormais permis de pouvoir trouver un jour les moyens de lutter avec succès contre eux. Mais ces drogues sont parfois responsables de certains désordres dans l'organisme qui les reçoit, il y a des seuils qu'il ne faut pas dépasser, et l'on se voit parfois obligé d'interrompre un traitement que l'on croyait inoffensif et qui s'avère toxique pour l'économie du patient. C'est que l'être humain réagit suivant son tempérament, suivant son terrain, et que ce qui est vrai pour l'un ne l'est pas pour l'autre.

C'est ainsi que nous avons été amené à observer ces faits dans un aspect bien particulier de la maladie tuberculeuse, nous voulons parler du purpura apparaissant chez les phtisiques.

Le purpura tuberculeux a été signalé depuis fort longtemps et de nombreux auteurs ont publié jusqu'à ces dernières années de multiples articles sur la question. Il n'est pas dans notre intention de reprendre cette étude mais plutôt de voir quelles sont les modifications apportées à ce syndrome purpura-tuberculose par les thérapeutiques actuelles ; et partant, ce ne sera pas le purpura tuberculeux lui-même qui nous intéressera, mais tous les purpuras apparaissant chez les tuberculeux.

En somme, notre propos est de savoir si à l'heure actuelle les purpuras existent toujours dans la tuberculose, traitée par les antibiotiques, et dans l'affirmative, quelle en est la nature, l'origine, quel pronostic s'impose en leur présence, enfin quelles sont les armes qu'on leur peut opposer.

Dans un premier temps nous ferons l'historique du purpura tuberculeux tel qu'il a été défini par Bensaude et Rivet. Puis nous rapporterons une classification récente des purpuras en général. Dans une seconde partie nous exposerons et discuterons les observations. Enfin, dans une troisième partie, nous ferons une synthèse des faits et en tirerons les enseignements qu'il convient en matière de pronostic et de traitement.

PREMIERE PARTIE

HISTORIQUE

Chapitre premier

Nous disions que le purpura tuberculeux était connu depuis fort longtemps. C'est, en effet au début du siècle dernier qu'il faut remonter.

William, en 1801, dans son « Traité des maladies de Peau », publie le premier cas de purpura chez un phtisique : « Des taches pourpres apparaissent au dernier degré de la consomption pulmonaire comme signes avant-coureurs immédiats de la mort ».

Rayer, en 1827, rapporte le cas d'un enfant de 7 ans, hospitalisé pour pleurésie et péritonite, qui meurt après avoir eu une éruption purpurique aux membres inférieurs et supérieurs. L'autopsie montre la nature tuberculeuse de la maladie.

Louis, en 1843, signale dans son « Traité de la phtisie », l'observation d'un syndrome purpurique dans un cas de tuberculose miliaire.

Walter, en 1845, remarque un purpura qui guérit dans une tuberculose en poussée aiguë et suivie de mort.

Forget, en 1853, et Charcot, en 1857, sont les témoins de phénomènes identiques.

Leudet, en 1859, publie un cas de poussée hémorragique avec purpura, chez des phtisiques chroniques faisant des épisodes aigus de leur maladie.

En 1867, Hérard et Cornil insistent sur la relative fréquence du purpura hémorragique dans la granulie.

En 1887, Molliere relate l'histoire d'un garçon de 15 ans, qui deux semaines après l'apparition d'un purpura, fit une hémoptysie, puis mourut de miliaire généralisée.

En 1892, Vergniaud dans la thèse de Buisine, rapporte l'observation d'un purpura apparu sur la face interne des tibias, accompagné d'hématémèse et d'entérorragie ; quatre mois après, signes de tuberculose et mort quelques semaines plus tard.

En 1895, Marfan note la plus grande fréquence des purpuras dans la phtisie aiguë granulique que dans la phtisie chronique.

A ce moment, Hayem constate dans trois cas de purpuras hémorragiques la rareté des plaquettes et l'irrétractilité du caillot.

En 1897, 1901, 1902, Hoke et divers auteurs allemands dont Cohn, Gosmer et Bauer, relatent des cas de purpuras chez les tuberculeux.

En 1902, Loudé et Brécy rapportent l'histoire d'un malade hospitalisé pour hémoptysie chez qui apparaît un purpura suivi d'hématémèse et de moelena.

En 1904, Semlinstky cite le cas d'une rougeole qui fut suivie d'un purpura, puis quelques semaines plus tard de symptomes de la tuberculose.

A la même époque, L. Robert observa le purpura à tous les stades de la phtisie et note l'irrétractilité du caillot et la diminution des hématoblastes.

En 1905, Grenet s'essaie dans sa thèse, à bâtir la pathogénie du purpura.

De Raffin de la Raffinie dans sa thèse inspirée par le Professeur Sabrazès, insiste sur les rapports du purpura avec le début d'une tuberculose.

En 1906, Bensaude et Rivet publient leur fameux article de la Presse Médicale dans lequel ils font une synthèse de tout ce qui a été publié sur la question avant eux. Nous aurons l'occasion d'en reparler.

En 1914, Strumff relate un purpura chez un granulique avec, à l'autopsie, des hémorragies cérébrales punctiformes.

En 1924, Pratsicas rapporte quatre observations de granulie avec purpura hémorragique suivi de mort.

...Et les années passent jusqu'à l'avènement des antibiotiques, sans que la physionomie du purpura n'évolue beaucoup dans les manifestations tuberculeuses.

CHAPITRE II

LE PURPURA TUBERCULEUX

Comme nous venons de le constater, c'est pratiquement depuis 1800 que l'on voit apparaître le purpura dans l'histoire clinique de la tuberculose. Considéré tout d'abord comme une complication de la phtisie, le purpura se voit au cours des années, promu au rang de signe avant-coureur, au même titre que l'érythème noueux par exemple. C'est d'ailleurs en ces termes que DE RAFFIN DE LA RAFFINIE dans sa thèse, inspirée par le Professeur SABRAZÈS (Bordeaux, 1905), concluait l'historique de la question : « En résumé, nous voyons le purpura, considéré tout d'abord comme extrêmement rare dans la phtisie, devenir un accident assez fréquent au cours de cette affection et permettre dans certains cas de faire supposer un foyer d'infection bacillaire en l'absence de tout signe de certitude ».

Lorsque BENSAUDE et RIVET font paraître leur article de la *Presse Médicale* du 25 juillet 1906, c'est pour reprendre toutes les observations éparses dans la littérature, auxquelles ils joignent les leurs et donnent alors un aperçu actuel et complet du purpura et de ses corrélations avec la maladie tuberculeuse. Ils divisent le purpura en deux groupes, le premier sans trouble sanguin, ou purpura simplex, le second où, écrivent-ils : « on trouve une double lésion hématique, consistant en l'absence de rétractilité du caillot et la diminution du nombre des hématoblastes », c'est

le purpura hémorragique. Se plaçant alors sur le plan purement clinique, ils classent leurs observations en quatre catégories :

1° le purpura chez les malades atteints de granulie ;

2° le purpura chez les malades atteints de tuberculose pulmonaire avérée ;

3° le purpura chez les malades atteints de tuberculose pulmonaire latente ;

4° le purpura chez les malades atteints de tuberculose extra-pulmonaire.

LE PURPURA CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE GRANULIE

Hérard et Cornil, en 1867, dans leur ouvrage : « De la phtisie pulmonaire », avaient enseigné que le purpura, comme les autres hémorragies pulmonaires, était relativement fréquent dans la granulie, alors qu'il était extrêmement rare dans la tuberculose chronique.

C'était aussi l'opinion de Marfan, mais pour Rendu, le purpura dans la phtisie chronique est « non exceptionnel » et même certains purpura lui ont fait soupçonner « une tuberculose pulmonaire à laquelle, dit-il, je n'aurais pas songé tout d'abord ». L'étude de ces cas de tuberculose aiguë hémorragique suivie d'autopsie montre : « qu'il ne s'agit pas de tuberculose aiguë primitive, mais d'une généralisation tuberculeuse au cours d'une phtisie chronique souvent cavitaire ». L'apparition du purpura est alors le témoin d'une poussée aiguë au cours d'une tuberculose ancienne. Dans la thèse de de Raffin, le Professeur Sabrazès relate la présence à l'autopsie de granulations tuberculeuses jeunes à côté de lésions anciennes. Mais comme le fait remarquer Rist, en 1906, on ignorait la miliaire primitive telle

qu'on la voit chez l'enfant ou chez le jeune adulte, miliaire qui peut s'accompagner de purpura hémorragique comme le démontrent quatre observations de PRATSICAS en 1924.

C'est enfin très près de nous, RAVINA qui, en 1952, rapporte l'histoire d'une « tuberculose aiguë à prédominance miliaire résistant à la streptomycine et terminée par un purpura généralisé d'allure foudroyante ».

Il semble donc que l'opinion de BENSAUDE et RIVET donnant au purpura ce sombre et dramatique visage de précurseur de la mort, chez les tuberculeux atteints de granulie, soit parfaitement exact. Ces faits avaient été remarqués avant eux, ils ont été confirmés depuis.

LE PURPURA CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE TUBERCULOSE PULMONAIRE AVEREE

Chez ces malades, BENSAUDE et RIVET disent avoir trouvé plus fréquemment le purpura. Mais ce serait un purpura « simple » apparaissant à la phase cachectique de la maladie, purpura que l'on retrouve aussi dans la cachexie cancéreuse et dans presque toutes les cachexies. A l'autopsie de ces tuberculeux, on trouve des tubercules caséeux disséminés dans tous les organes, de la dégénérescence amyloïde, le tout dominé par de nombreuses lésions cavitaires des poumons.

LE PURPURA CHEZ LES MALADES ATTEINTS DE TUBERCULOSE PULMONAIRE LATENTE

La question du purpura apparaissant avant toute manifestation clinique de tuberculose était connue des anciens auteurs. BUISINE écrivait dans les conclusions de sa thèse soutenue en 1892 : « L'érythème noueux et le purpura peuvent se montrer avant

toute manifestation tuberculeuse ». BENSAUDE et RIVET déclarent : « En présence d'un purpura, il faut toujours rechercher l'existence d'une tuberculose ». Vingt ans plus tard, CARNOT, LIBERT et BARIÉTY reprennent l'idée du purpura « pré-tuberculeux ». RIST pense qu'il est exagéré de parler de purpura « pré-tuberculeux » : en effet, dans tous ces cas, le purpura précédait de peu l'issue fatale, « il sonne l'alarme, écrit-il, une fois le désastre consommé ». De plus, ces cas avaient été publiés, soit avant l'ère radiologique, soit sans avoir subi le contrôle d'un examen aux rayons X. Les auteurs modernes apportent cependant une confirmation de l'idée avancée par les anciens, tout en faisant le point de la question : FONTAN, VERGER, BENTEGEAT et M^me^ VERGER déclarent en 1943, « apporter la preuve que, chez l'enfant du moins, un purpura d'apparence primitif peut prendre une signification voisine de celle de l'érythème noueux, témoignant d'une primo-infection récente et se montrer contemporain de l'allergie tuberculinique ». En présence d'un tel purpura, concluent-ils, la cuti-réaction doit être systématiquement pratiquée, ainsi que l'examen radiologique du thorax.

Enfin, BENSAUDE et RIVET et d'autres auteurs après eux, font état du purpura chez les malades atteints de tuberculose extra-pulmonaire.

La tuberculose semble donc bien être, dans toutes ses manifestations un facteur étiologique de purpura. Mais ce purpura n'est pas d'observation courante. DE RAFFIN rapporte quarante observations étalées sur presque un siècle et prises dans les littératures aussi bien étrangères que nationales. BENSAUDE et RIVET en 1906, ont vu sept purpuras en dix ans. John CRUICE, en 1902, compte huit cas dont trois remarqués à l'autopsie sur 1.626 tuberculeux hospitalisés à Philadelphie. LAWRASON BROWN cité par CRUICE, en a compté trois sur mille malade. Le purpura tuberculeux est donc une réalité clinique, c'est le plus souvent un purpura hémorragique s'accompagnant de troubles de la crase sanguine, il est thrombocytopénique, il peut être aussi un purpura

« simplex » accompagné de l'ensemble de symptômes et de signes qui constituent le purpura rhumatoïde. LIBERT, dans sa thèse, en 1939, affirme l'existence du purpura tuberculeux, son éclosion aux divers stades de la maladie tuberculeuse, sa signification pronostique fâcheuse et sa nature thrombopénique.

En 1948, DE GRAILLY et LÉGER, dans la thèse de GUÉRINEAU, montrent comment l'extirpation d'un ganglion axillaire typiquement tuberculeux, amena la guérison d'un syndrome hémorragique avec purpura. « Il est hors de doute, écrit GUÉRINEAU, que les tuberculeux présentent parfois des hémorragies en rapport certain avec leur maladie et que parmi celles-ci le purpura existe souvent ».

Du point de vue pronostic, BENSAUDE et RIVET ne faisaient aucune différence entre les formes cliniques du purpura, son apparition équivalait à un arrêt de mort. Il faut distinguer cependant entre le purpura hémorragique et son cortège de signes : thrombocytopénie, irrétractilité du caillot, temps de saignement indéfini, qui est très grave ; et le purpura « simplex » anhémopathique, qui reconnaît pour pronostic celui de la tuberculose qui l'accompagne.

En ce qui concerne la pathogénie, la plus grande obscurité règne ; on a invoqué tour à tour :

— le rôle du foie, en raison de la fréquence des lésions d'hépatite et de dégénérescence graisseuse observées.

— l'atteinte des capillaires par la « toxine » ou les bacilles eux-mêmes.

— l'allergie.

— l'action directe de l'infection tuberculeuse sur la moelle osseuse, ou atteinte indirecte par l'intermédiaire du système neuro-végétatif avec relais diencéphalique.

— possibilité de rattacher ces manifestations au syndrome général de l'adaptation.

Il était intéressant de savoir où en était cette question du purpura chez les tuberculeux ; nous avons donc relevé tous les cas apparus dans une collectivité sanatoriale au cours de ces dernières années. C'est ainsi que nous rapportons huit observations de purpura recueillies au Centre départemental de phtisiologie Xavier-Arnozan (Service de M. le Professeur Piéchaud et de MM. les Docteurs Secousse et Tessier).

Chapitre III

CLASSIFICATION DES PURPURAS

Avant d'aborder l'exposé des observations et leur discussion, il importe d'envisager une classification des purpuras. De tous ceux que nous avons eus sous les yeux, c'est au travail de Croizat et Favre-Gilly que nous nous sommes arrêtés. Avec eux, nous considèrerons donc deux grandes catégories dans les purpuras : les purpuras hémorragiques ou hémopatiques et les purpuras simples vasculaires purs, encore appelés anhémopathiques par Paul Chevallier.

Dans les premiers, le purpura n'est qu'un symptôme dans un syndrome hémorragique. On y distingue :

— Le purpura thrombocytopénique, avec :
signe du lacet,
allongement du temps de saignement qui est de plus abondant et irrégulier.
irrétractilité du caillot.
disparition ou émiettement ou raréfaction des plaquettes.

— Le purpura hémorragique non thrombocytopénique.

Dans les seconds, le purpura n'est accompagné que d'une positivité du signe du lacet et cela de façon inconstante.

A. — LES PURPURAS HEMOPATHIQUES

1° *Avec thrombocytopénie :*

a) le purpura hémorragique des leucémies ;

b) le purpura hémorragique des aplasies médullaires primitives ;

c) le purpura hémorragique par intoxication benzolique ;

d) le purpura hémorragique par intoxication médicamenteuse :

Stovarsol,
Post-aurique,
Sédormid,
Sulfamide,
Barbiturique,
Dinitrophénol,
Bismuth,
Salicylate de soude.

e) le purpura hémorragique par auto-intoxication, purpura azotémique (similitude avec le précédent).

f) le purpura hémorragique au cours de certains états infectieux :

Tuberculose,
Kala-azar,
Septicémie, fièvre typhoïde, typhus, exanthématique, variole, endocardite infectieuse, lupus érythémateux,
Pyréthothérapie par impaludation artificielle,
Fièvre de Malte.

g) le purpura hémorragique au cours des affections du foie et de la rate (hémogénie splénique).

h) le purpura hémorragique à forme exceptionnelle,

Purpura hémorragique aigu avec lymphocytose, bénin de Minot,

Associé avec une anémie hémolytique,

Au cours d'un syndrome aigu fébrile (Markowits et Davidson), affection presque toujours mortelle, dénommée « acroangiothrombocytique » par Fitzgérald et purpura thrombosique thrombocytopénique par Singer.

i) enfin les purpuras hémorragiques chroniques ou intermittents, d'allure essentielle : hémogénie.

Grande hémogénie de P.E. Weill,

Hémogénie acquise de cause endocrinienne en particulier,

Hémogénie masculine.

2° *Sans trombocytopénie :*

Purpura hémorragique avec : afibrinémie ou déficit de thromboplastine ou abaissement du taux de prothrombine.

B. — LES PURPURAS ANHEMOPATHIQUES

a) les purpuras allergiques :

Ce sont des purpuras simples associés à des arthralgies, des éruptions, signe du lacet parfois positif,

Purpura rhumatoïde,

Purpura abdominal de Henoch,

Purpura gastrique,

Purpura rénal,

Purpura associé avec urticaire, prurit, érythème.

L'allergie en cause peut être due aux :

Infections, plaies infectées, poly-adénite infectieuse de nature indéterminée ;

Médicaments : le médicament ne pouvant avoir qu'un rôle déclanchant,

Venins de serpent,
Aliments,
Accidents sériques.

b) les purpuras infectieux des septicémies :
Purpuras fulminans,
Purpuras gangréneux.

c) les purpuras des maladies de la peau ou dermites purpuriques :
Dyskératose, lichen plan, maladie d'Elher Daulos.

d) les purpuras neurologiques :
Tabès, myélite ascendante infectieuse.

e) les purpuras des vasculaires (purpura dégénératif de Chevaillier).
Purpura sénile de Batterman,
Artérite.

f) les purpuras par avitaminose P.

g) les purpuras constitutionnels.

h) les purpuras mécaniques.

i) les purpuras isolés, idiopathiques.

Cette classification de P. Croizat, J. Favre, Gilly, L. Perrin et J. Durand, rend compte d'un point important ; la distinction capitale du point de vue pronostic et thérapeutique qu'il y a lieu de faire entre les purpuras hémopathiques et anhémopathiques. Les premiers sont des maladies du sang à pronostic sérieux, les seconds des maladies des capillaires à pronostic en général bénin.

Dans quelles catégories de cette classification rentrent maintenant les purpuras que nous avons relevés au cours de ces dernières années au Centre départemental de phtisiologie Xavier-Arnozan ? C'est le problème que nous nous poserons après avoir exposé les observations.

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATIONS

Notre propos est maintenant d'exposer huit observations de purpura survenu chez des tuberculeux pulmonaires en traitement au Centre départemental de phtisiologie Xavier-Arnozan.

OBSERVATION I

(Service de M. le Professeur PIÉCHAUD)

Madame S..., contaminée par une personne de sa famille, entre dans sa tuberculose en 1948, par un épisode pneumopathique aigu, à la suite duquel la température se maintient et survient un amaigrissement rapide.

Hospitalisée au sanatorium de Boscamnent en février 1949, on lui crée, pour tuberculose ulcéro-caséeuse bilatérale, deux pneumothorax et on la met à la streptomycine. Elle reçoit ainsi des doses journalières de 50 centigrammes, puis de un gramme.

L'état général s'améliore, mais, de son propre chef, la malade rentre chez elle, suspendant ainsi tout traitement et en particulier l'antibiotique dont elle a reçu 54 grammes. Ceci se passe le 3 juin.

Quinze jours plus tard, le 18 juin, elle constate, au niveau de ses jambes et de ses avant-bras, des pétéchies qui disparaissent en deux à trois jours. Cette poussée purpurique ne s'est accompagnée d'aucun autre symptôme général ou fonctionnel. De plus, il est intéressant de noter que dans les

semaines qui précédèrent, la malade n'avait pris aucune médication en dehors de la streptomycine, arrêtée depuis 15 jours ; l'état général qui était médiocre, ne fut pas altéré par cet épisode.

Le 27 août 1949, soit deux mois et demi plus tard, brusquement, la malade vomit au point de ne pouvoir s'alimenter. Le lendemain apparaissent sur ses jambes des éléments purpuriques identiques à ceux du mois de juin.

Le 1er septembre, elle entre au Centre de Phtisiologie avec le tableau clinique suivant :

Fièvre à 38°, céphalées, douleurs abdominales et articulaires intenses, vomissements abondants ;

Le corps, surtout au niveau des membres, est saupoudré de pétéchies La palpation de l'abdomen est très douloureuse, surtout au point de Mac Burny, mais il n'y a pas de contracture.

Le foie est de taille normale, la rate n'est ni palpable, ni percutable.

Au point de vue pulmonaire, on est en présence d'une tuberculose ubiquitaire caractérisée par un semis d'opacités nuageuses et nodulaires sans images cavitaires nettes.

Pendant les jours qui suivent l'hospitalisation, on assiste à de nouvelles poussées de purpura, tandis que les grosses articulations s'empatent et que des hématomes apparaissent en diverses parties du corps. De plus, la malade accuse des douleurs lombaires. Le palpation du rein est douloureuse. On pratique divers examens :

Temps de saignement : normal.

Temps de coagulation : normal.

Signe du lacet : négatif.

Caillot : irrétractile.

Plaquettes : 30.000.

Globules rouges : 3.800.000.

Globules blancs : 14.000.

Urines : 10 cgr. d'albumine, rares hématies.

Devant la thrombopénie, on institue un traitement au coagulène, et en quelques jours les divers symptômes se sont amendés, cependant que le purpura disparaissait en passant par les teintes classiques.

L'état général s'améliore très lentement et on tente de reprendre les deux pneumothorax abandonnés depuis trois mois.

Cependant, devant la médiocrité de l'état général, l'étendue des lésions pulmonaires signées par la présence de B.K. dans les crachats, on décide de reprendre la streptomycine. Et cela non sans quelques hésitations, car on se demande si le purpura n'était pas dû à l'antibiotique déjà administré. Enfin, la streptomycine est reprise le 18 octobre à la dose de un gramme par jour. Il semble qu'elle soit supportée d'emblée, l'état général fléchit et

le 6 novembre, soit deux semaines plus tard, après quelques prodromes constitués par de rares vomissements, la malade fait une nouvelle poussée purpurique avec grave atteinte de l'état général.

Le tableau clinique est le même qu'en septembre.

Les examens sont renouvelés.

La tension artérielle est normale.

Les urines qui sont franchement hématiques contiennent un gramme d'albumine et l'urémie est de 1 gr. 30.

Dès l'apparition de cette nouvelle poussée de purpura, on suspend la streptomycine et on soumet la malade à un régime sévère. Les pétéchies disparaissent rapidement en quelques jours, et, dans les semaines qui suivent, l'état général qui était devenu catastrophique, remonte, et cette amélioration est sanctionnée par un gain de poids de 5 kgs en deux mois. Progressivement l'albuminurie et l'azotémie diminuent ; la constante d'Ambard est normale, mais la P.S.P. reste à 45 %.

Actuellement, cette malade qui n'a pas présenté de nouvelles poussées, a un état général qui, sans être brillant, est bien supérieur à ce qu'il était en septembre.

M^me^ S... a été revue en août 1952 et plus récemment encore. Son état général est excellent, elle a beaucoup grossi, elle est dyspnéique ; les images pulmonaires sont en régression.

Voici donc une femme qui a fait trois poussées de purpura les deux premières quinze jours et trois mois après la cessation de la streptomycine ; la troisième, quinze jours après la reprise du traitement. La discussion de l'étiologie du purpura se limite à deux hypothèses : purpura tuberculeux ou purpura médicamenteux. On élimine en effet les autres causes de purpura hémopathique, leucémie (le myélogramme fut normal) ; le mal de Bright (l'azotémie et l'albuminurie ont suivi les poussées purpuriques et surtout la troisième), l'hémogénie, le benzolisme, les aplasies médullaires primitives.

On serait tenté de faire entrer cette manifestation hémorragique dans le cadre des purpuras décrits naguère par Bensaude et Rivet chez les tuberculeux pulmonaires chroniques cavitaires. Dans ce cas, le purpura marque l'apparition d'un épisode aigu et annonce la fin prochaine. Ici, il n'y eut ni l'un, ni l'autre.

C'est donc plus vraisemblablement vers l'origine médicamenteuse qu'il faut s'acheminer. Nous savons que la streptomycine, seule drogue employée ici, est capable de donner des accidents sanguins, à type de purpura. Benhamou signale le cas d'un enfant de 3 ans, qui voyait des pétéchies envahir ses paupières après chaque ponction lombaire. Il était soigné depuis six mois et avec succès par la streptomycine. La crase sanguine n'était pas perturbée. Il y avait seulement une neutropénie à 18 %.

L'apparition du purpura semble bien liée dans cette observation avec l'administration de la streptomycine. Le premier accident a eu lieu 15 jours après l'arrêt de la drogue ; nous savons que l'effet de la streptomycine se poursuit plusieurs semaines après l'arrêt du médicament. La seconde poussée a eu lieu deux mois et demi après. La troisième, quinze jours après la reprise qui, d'emblée, fut mal supportée. Il a suffi de suspendre le produit pour que tout rentre dans l'ordre. Il n'y a pas eu de nouvelles poussées.

On ne peut pas logiquement séparer la tuberculose et la streptomycine dans la génèse de ce purpura, ce qui est difficile à trancher, c'est la part qui revient à l'une et à l'autre.

Il semble que sur un terrain préparé par la tuberculose, la streptomycine ait provoqué des accidents d'intolérance.

OBSERVATION II

(Service de MM. les Drs Secousse et Tessier)

M. Ch..., docker, 49 ans, ancien prisonnier de guerre, rentre de captivité en 1945. Il présente à cette époque de l'asthénie, transpiration nocturne, anorexie légère, toux discrète, peu d'expectoration ; il subit une visite en vue de l'obtention d'une pension, mais on en ignore le résultat. Il reprend son travail jusqu'en mars 1952 sans éprouver les symptômes sus-décrits. A ce moment, il devient subitement aphone, est admis dans le service du Professeur Portmann. Le malade ne peut préciser la nature des soins reçus.

lorsque venant subir une visite pulmonaire au centre de dépistage de l'hôpital Saint-André, on constate une miliaire bilatérale qui motive son admission au Centre de Phtisiologie Xavier-Arnozan, le 22 avril 1952.

Pas d'antécédents personnels et héréditaires, huit enfants vivants, cinq enfants décédés dont deux de méningites de nature non précisée. Malade ayant maigri de 3 kgs en deux mois, tousse et crache abondamment ; les crachats sont muco-purulents.

Devant l'image de miliaire, on décide de mettre le malade à la streptomycine (1 gr. par jour). On adjoint des fumigations et de la strepto en aérosols.

Le 2 mai, on ajoute du P.A.S. intra-veineux à la streptomycine, mais on doit interrompre le P.A.S. car il fatigue le malade. Le 30 mai, il n'y a pas de changement de l'image pulmonaire, on note peut-être une tendance à la caséification. On lui fait alors du Rimifon associé à la streptomycine. Mais la température montant régulièrement, on est amené à stopper le Rimifon le 15 juin. Il est alors remis à la seule streptomycine (1 gr. par jour). Le 6 août, dans la matinée, on observe chez ce malade une fluxion articulaire accompagnée d'arthralgie du genou gauche qui est chaud, mais pas douloureux au repos. En même temps apparaissent des pétéchies punctiformes dans le dos et à la face interne des cuisses. Dans la soirée, il accuse des douleurs musculaires un peu partout, il a des vomissements en fusée, accompagnés de céphalée légère et de vertige, constipation, apyrexie. On pratique divers examens :

P.L. : Cl. 7,3.

Alb.: 0,28.

Sucre : 1.

2 éléments par mm3.

Temps de saignement : 1' 1/2.

Temps de coagulation : 10'.

Prothrombine : 100 %.

Hémoglobine : 75 %.

Hématies : 4.710.000.

Globules blancs : 13.800.

Neutrophiles : 86 %.

Eosinophiles : 4 %.

Lymphocytes : 7 %.

Monocytes : 3 %.

Plaquettes : 276.000.

Signe du lacet : négatif.

Urines : Sédiments, hématies, pas de cylindres.

Kastle-Meyer : +++.

On arrête la streptomycine et on prescrit cinq comprimés de Néo-Antergan par jour pendant cinq jours. On fait du sérum glucosé en raison de la déshydratation du malade. Le 11 août, les vomissements ont cessé, les pétéchies apparues au niveau des cuisses ont disparu, mais il en est apparu de nouvelles dans le dos ainsi que des hématomes sous-cutanés. On pratique à nouveau le signe du lacet, qui est alors positif. Le malade a reçu à cette date 86 gr. de streptomycine.

Il s'agit donc en résumé d'un tuberculeux pulmonaire atteint de miliaire bilatérale qui, au cours d'un traitement par la streptomycine, fit un purpura. Ce purpura de type rhumatoïde est anhémopathique, la crase et la formule sanguine n'ont montré aucune anomalie. On peut donc éliminer le purpura hémopathique, et en particulier le purpura tuberculeux que l'on voit apparaître au cours des granulies. En effet, outre l'absence de signes hématologiques, le purpura n'a pas été le témoin d'une aggravation de l'état général du malade.

Il paraît raisonnable de penser que l'on se trouve en présence d'un purpura allergique, le plus fréquent des purpuras anhémopathiques.

Le malade a été transféré dans le service du Professeur Aubertin, où il y fait de nouvelles poussées purpuriques. On y confirme l'intolérance à la streptomycine et la nature anhémopathique de son purpura. On a fait un test à l'héparine qui fut normal.

OBSERVATION III

(Service de M. le Professeur Piéchaud)

M. C..., âgée de 6 ans 1/2, a toujours été d'allure chétive. Elle avait été envoyée à l'aérium « Stella Maris » de Taussat, ayant à ce moment-là, en plus d'un état général déficient, des signes de rachitisme : une cyphose dorsale et une dépression sous-xyphoïdienne, le tout accompagné d'un gros ventre. La cuti-réaction pratiquée était alors négative.

Elle rentre chez elle en novembre 1951 et présente des épisodes bronchitiques dont le dernier accompagné d'une température oscillant entre 39° et

40°, ne répondant pas au traitement symptomatique, nécessite son admission à l'Hôpital des Enfants, dans le service du Professeur Fontan, salle 15, lit 7, le 21 décembre 1951.

Une radiographie pratiquée montre une grosse image sus-hilaire gauche, en forme de champignons remontant jusqu'au bord inférieur de la clavicule. La cuti-réaction est alors positive ++. On note à l'examen une respiration soufflante avec des râles de bronchite dans les deux champs. Elle reçoit de la streptomycine à raison de 0,75 gr. par jour et du P.A.S., à raison de 6 gr.

Le 12 janvier, les râles ont disparu. Le 30, une radiographie montre une extension de l'image vers l'aisselle. Le traitement semble sans effet sur l'état radiographique. La température répond mal à la thérapeutique. Le 5 février, elle présente une tuméfaction douloureuse de la région dorsale du carpe, apparition d'un purpura aux deux pieds et un épistaxis. On pratique les examens hématologiques. Le traitement est arrêté. Elle a reçu environ 35 gr. de streptomycine.

Le 6 février, on remarque la disparition des arthralgies et du purpura. Le 7, apparition d'une tuméfaction douloureuse des deux coudes, ainsi qu'un purpura inquiétant à la face olécranienne du coude gauche, aux extrémités, avec taches ecchymotiques des bras. Un épistaxis apparaît également à ce moment-là.

	26/12/51	15/1/52		6/2/52	16/2/52
Globules rouges	4.160.000			3.940.000	3.960.000
Globules blancs	18.400		5/2/52	12.400	10.800
Taux d'hémoglobine .	80 %			80 %	70 %
Poly neutrophiles ...	73 %			78 %	(2) 74 %
Poly éosinophiles				3 %	2 %
Monocytes	6 %			6 %	2 %
Lymphocytes	21 %			13 %	21 %
Plaquettes			PURPURA	(1) 240.000	154.000
Taux de prothrombine				100 %	
Temps de saignement .				1' 30"	
Temps de coagulation				5'	
Résistance capillaire ..				25 Hg	
Signe du lacet					
Vitesse de sédimentation		55/90		35/72	

(1) Sur lames, plaquettes nombreuses, de taille et de morphologie normales.
(2) Nombreuses granulations de Benda.

Le 13 février, on décide de transporter M. C... au Centre de Phtisiologie Xavier-Arnozan, pour bronchoscopie et examen complémentaire. A son entrée, le 14 février 1952, sa température est à 38°, une radiographie montre à gauche une volumineuse adénopathie sus-hilaire, latéro-trachéale et une opacité diffuse et homogène du sommet et de la région axillaire supérieure. Des tuméfactions articulaires, il ne reste plus qu'une légère infiltration des pieds et des coudes ; une infiltration plus importante du carpe est notée à droite et à gauche. En ce qui concerne le purpura, on observe des pétéchies et quelques ecchymoses presque effacées aux membres inférieurs. Aux membres supérieurs, les taches ecchymotiques rouges le 15 et brunissant le 18 prédominent aux faces d'extension. L'examen général montre de nombreux ganglions durs, une douleur péri-ombilicale et une sensibilité diffuse à la palpation de l'abdomen. Les éruptions purpuriques disparaissent les 22 et 23 février, l'état général s'améliore. La petite malade est encore légèrement fébrile.

Depuis ce moment, l'enfant continue l'amélioration de son état, elle prend du poids, trois kilos depuis son entrée. On note une rétrocession des images radiographiques qui n'apparaissent plus que comme un infiltrat inter-cleido-hilaire. Il n'y a pas eu, depuis, de nouvelles poussées purpuriques.

Monique C... a donc vu apparaître un purpura accompagné d'épistaxis un peu plus d'un mois après le début du traitement à la streptomycine. Les examens hématologiques ne montrent aucune anomalie autre qu'une leucocytose au début de sa maladie. La crase sanguine n'est pas perturbée. Les plaquettes sont en nombre normal. Le signe du lacet est négatif. Il s'agit donc d'un purpura anhémopathique dont on ne retiendra que la nature allergique mais où il importera de préciser la place du médicament. On peut, en effet, discuter au sujet de l'étiologie entre l'origine infectieuse et médicamenteuse.

OBSERVATION IV

(Service de MM. les Drs Secousse et Tessier)

Sébastien C..., 24 ans, employé de commerce, bacillaire, malade depuis deux ans, mesurant 1 m. 82 et pesant 66 kilos, non fébrile, dyspnéique, cyanosé, présentant, au sein de séquelles pleurales importantes, des pertes de substance des deux tiers supérieurs des poumons. Le collapsus médical

n'a pas réussi, et la chirurgie n'a pas été tentée : Collapsus en raison de l'insuffisance respiratoire,

Exérèse en raison de la dispersion des lésions.

Le malade a reçu, il y a deux ans, 176 grammes de streptomycine, sans grand résultat radiologique.

Une baisse de l'état général fait pratiquer, en septembre 1950, une cure de 500 grammes de P.A.S. que le malade supporte très bien et qui remonte passablement sa courbe de poids.

Fin novembre 1950, une cure de thiosémicarbazone est instituée à doses progressivement croissantes.

Le malade, à dix-sept jours de traitement, le 17 décembre 1950, alors qu'il recevait 75 milligrammes de T.B.I. par jour, sans modification de sa température, voit apparaître des taches purpuriques sur les membres inférieurs. L'interrogatoire du malade apprend que depuis déjà plusieurs jours, il se sentait fatigué, en outre, son appétit diminuait ; des céphalées étaient apparues, devenant intenses le 10 décembre. Le même jour, le malade avait des nausées. Devant ces signes, le traitement au T.B.I. est immédiatement arrêté.

L'examen montre l'existence de taches purpuriques de taille variable, allant de celle d'une tête d'épingle à celle d'une lentille, de colorations diverses, du rouge violacé au jaune, car elles sont d'âges différents non surélevées, ne s'effaçant pas à la vitro-pression, sans modifications des téguments et siégeant sur la face dorsale des pieds, sur les jambes et en nombre moindre, sur les cuisses.

On n'a trouvé aucun autre élément de syndrome hémorragique : pas d'hémoptysies, pas d'hématèse, pas d'hématurie, ni de moelena.

Aucune modification à l'examen hépato-spléno-ganglionnaire. Le foie, en particulier, est normal, et il n'y a pas d'imprégnation éthylique.

On fait pratiquer chez ce malade :

1° un B.W. Il est négatif.

2° un temps de saignement : 3 minutes 1/2.

3° Un temps de coagulation : 12 minutes.

4° un signe du lacet : il est négatif après cinq minutes à la pression moyenne du Pachon.

5° une numération des plaquettes : 117.000.

6° un examen des urines : négatif aux points de vue chimique et cytologique.

7° une prothrombinémie : 60 %.

8° une numération globulaire : hématies : 4.500.000.
Leucocytes : 9.600.
Hémoglobine : 80 %.
Donc, pas d'anémie, ni leucopénie, 80 %.

9° une formule sanguine montre une éosinophilie à 4 %.
Polynucléaires neutrophiles, 72 %.
Polynucléaires éosinophiles, 4 %.
Lymphocytes, 18 %.
Monocytes, 6 %.
Un examen de selles n'a montré ni parasite, ni kyste.

10° une intra-dermo-réaction avec une solution de T.B.I. dans l'antipyrine.

Cette réaction a été faite plus d'un mois après les accidents, parce qu'il a fallu demander au laboratoire de trouver un solvant, le T.B.I. étant insoluble dans les solvants habituels.

Cette intra-dermo-réaction a été franchement positive, par rapport à une intra-dermo faite chez le malade avec le solvant pur (sans T.B.I.) et par rapport à une intra-dermo au T.B.I. chez un témoin sain. L'intra-dermo-réaction présente une petite escarre au 12e jour, mais n'amène pas de réaction purpurique.

Le 20 décembre (c'est-à-dire trois jours après la suppression du T.B.I.) les céphalées ont disparu, le malade se sent mieux, mais les taches purpuriques persistent, et on a l'impression que des taches récentes sont apparues, alors que les anciennes commencent à s'estomper.

L'interrogatoire finit par apprendre que le malade a présenté en 1948 une éruption cutanée de même localisation et peut-être de même nature. Cette poussée ne s'était pas accompagnée des autres signes décrits cette fois et avait rétrocédé spontanément en une dizaine de jours. Lors de cette poussée, le malade était en cure à Clairvivre et ne recevait aucune thérapeutique ; en particulier, il n'avait jamais reçu de streptomycine, ni de P.A.S.

Le 22 décembre, depuis quelques jours apparaissent des éléments purpuriques nouveaux, alors que les anciens s'atténuent.

Devant ces signes, et sachant par la formule sanguine qu'il existe une minime réaction éosinophile, on pense qu'il peut y avoir un phénomène de sensibilisation à la thiosémicarbazone et on décide d'associer aux extraits plaquettaires des antihistaminiques de synthèse : 2.786 R.P., quatre dragées par jour ; 3.277 R.P., une dragée ; ceci pendant cinq jours.

Après ce traitement combiné, il n'apparaît pas de nouvelles taches purpuriques et les anciennes disparaissent progressivement. On ajoute que deux ponctions médullaires sternales ont été pratiquées : l'une au cours des acci-

dents purpuriques, l'autre un mois et demi après leur disparition. C'est sur ce point particulier que l'on demande d'insister.

1° Le premier myélogramme (au cours des accidents) a montré une moelle riche dont la seule anomalie était une forte réaction éosinophile et la présence de granulations toxiques de Benda.

Cependant la ligne plaquettaire ne paraissait pas très perturbée ; on note seulement que les mégacariocytes sont rares.

2° Le second myélogramme (après guérison) a montré une moelle normale où la réaction éosinophile a disparu.

Les mégacariocytes, peu abondants, sont jeunes et de forme granuleuse.

Chez Sébastien C..., nous sommes amenés en présence de son purpura à soulever l'hypothèse :

d'un purpura tuberculeux ?

On élimine le purpura de la primo-infection, le purpura de forme extra-pulmonaire, le purpura des tuberculoses aiguës, reste la tuberculose chronique dans sa phase terminale de généralisation et de cachexie, ce qui n'est pas le cas.

d'un purpura toxique médicamenteux ?

Il y a l'hypoplaquettopénie du myélogramme, mais ce sont des signes bien discrets et très éloignés de ceux trouvés généralement : anémie, agranulocytose, retentissement rénal.

Il reste le purpura allergique ?

En faveur de cette hypothèse, on constate :

1) l'éosinophilie sanguine ;

2) la réaction éosinophile trouvée dans le myélogramme au moment des accidents et qui a disparu lors des examens ultérieurs.

3) la positivité de l'intra-dermo-réaction ;

4) la disparition du purpura a coïncidé avec la prise d'antihistaminiques de synthèse ;

5) le fait que le malade a reçu des doses minimes et régulièrement croissantes de T.B.I.

Ici encore nous pensons que chez un individu prédisposé, témoin une poussée antérieure, le médicament a déclanché un purpura.

OBSERVATION V

(Service de M. le Professeur PIÉCHAUD)

R. D..., âgé de 14 ans, entre au sanatorium Xavier-Arnozan avec le diagnostic de tuberculose infiltrative diffuse à début hémoptoïque, le 29 juin 1948. Un tubage est pratiqué, dont le résultat est négatif ; on institue un traitement par la streptomycine à raison de un gramme par jour. La vitesse de sédimentation est de 5 - 9 - 55, la cuti-réaction positive.

Le 3 août, sur la vue de l'amélioration des radiographies, sur la notion du poids qui augmente régulièrement et de l'expectoration toujours négative, on arrête la streptomycine. La vitesse de sédimentation est alors de 3 - 13 - 48. Le jeune malade sort du sanatorium ; après deux ans passés à la campagne, l'état général ne se montrant pas satisfaisant, une radiographie est pratiquée qui montre une image axillaire gauche suspecte. Il entre de nouveau au Centre de Phtisiologie Xavier-Arnozan le 13 novembre 1950. Un tubage avec culture donne un résultat positif, la cuti-réaction est fortement positive. Un examen direct après broncho-aspiration est positif à gauche.

FORMULES SANGUINES ET DIVERS EXAMENS

	21/12/50	3/2/51	21/2/51	EXAMEN DU 13/3/51	23/3/51
Globules rouges	4.500.000	4.420.000	4.400.000		4.300.000
Globules blancs	7.200	9.400	8.400		.7.200
Hémoglobine	85 %	85 %	85 %		80 %
Poly neutro	72 %	69 %	56 %		51 %
Poly éosino	2 %	5 %	2 %		2 %
Lymphocites	24 %	20 %	38 %		37 %
Normo	2 %	4 %	4 %		10 %

EXAMEN HEMATOLOGIQUE DELBONNEL

Taux de prothrombine : 100 %.
Temps de coagulation : 13'.
Temps de saignement : 4' 30".
Signe du lacet : négatif.
Plaquettes : 450.000.

Le 11 décembre, on pratique un pneumothorax à gauche. Le malade reçoit du P.A.S. 5 gr. par jour. Le 15 janvier 1951, on pratique une section de brides. Le temps de coagulation est alors de 7' et le temps de saignement de 3'. Le 11 janvier, on donne à R.D... du Livazone (thiosémicarbazone).

Le 13 mars 1951, à la suite de divers signes d'intolérance de nature digestive, à type de nausée, on note aussi des céphalées et un peu de fatigue. On note l'apparition d'un purpura caractérisé par des pétéchies localisées à la face antérieure des membres inférieurs, elles apparaissent, évoluent et disparaissent en une seule poussée sans laisser de traces. Le thiosemicarbazone est arrêté.

R. D..., atteint de tuberculose infiltrative diffuse à début hémoptoïque est d'abord traité à la streptomycine, puis il reçoit du P.A.S. et enfin du thiosémicarbazone. Deux mois après le début du traitement, il a des signes d'intolérance de nature digestive, accompagnés de céphalées. Puis apparaît un purpura caractérisé par des pétéchies localisées aux membres inférieurs. On arrête le produit, le purpura disparaît. Les examens pratiqués ne montrent aucun trouble sanguin.

Devant la similitude manifeste de cette observation avec la précédente, nous ne pouvons que conclure dans le même sens : purpura anhémopathique de nature allergique, d'étiologie vraisemblablement médicamenteuse.

OBSERVATION VI

(Service de MM. les Drs Secousse et Tessier)

T... Pierre, 58 ans, marin, aux antécédents éthyliques certains, commence la maladie en mars 1948 par une petite hémoptysie, une radio pratiquée montre une lésion du sommet gauche. Il est B.K.+. En janvier 1949, il est hospitalisé à Pellegrin dans le service du Professeur Damade, à la suite d'une nouvelle hémoptysie. Il reçoit alors 180 gr. de streptomycine et sort très amélioré de l'hôpital en juin. Le 15 août cependant, il est contraint par la fatigue et l'existence d'une toux persistante suivie d'expectoration, d'entrer au Centre de Phtisiologie Xavier-Arnozan. On institue alors un traitement au P.A.S. Ce traitement est poursuivi avec des interruptions, lorsqu'en février 1950, dix jours après la reprise d'une nouvelle série, des ecchymoses

apparaissent au niveau de la face interne des jambes, en même temps, le malade accuse des démangeaisons anales. Le lendemain, un purpura de type pétéchial fait son apparition. On arrête le P.A.S., on institue un traitement composé d'une potion au Cl2ca, de nicotamide et de K. thrombyl. A ce moment, sa tuberculose est peu évolutive, du type ulcéro-fibreux, ambolatérale à prédominance gauche.

On pratique divers examens :

Cholestérol total : 2 gr.

Taux de prothrombine : 80 %.

Temps de saignement : 3'.

Temps de coagulation : 7' 30.

La formule sanguine est normale.

Le purpura se renouvelle le 6 mars, le 31 mars, le 1er avril, le malade émet quelques crachats hémoptoïques. Le 3, une bronchoscopie pratiquée montre un purpura des bronches. Le 4 avril, on fait une petite transfusion de 300 cc. de sang conservé qui est bien supportée. Le 13, nouvelle poussée de purpura, un nouvel examen de sang ne montre aucune anomalie, si ce n'est une éosinophilie à 5 %. Le signe du lacet est négatif, les plaquettes sont à 200.000.

Le 22 mai 1950, une intra-dermo réaction au P.A.S. au 1/100 est légèrement positive. Puis tout rentre dans l'ordre, l'image pulmonaire n'évolue pas, il n'y a plus d'incidents purpuriques, le malade sort du sanatorium le 28 avril 1951.

Il est facile dans ce cas d'éliminer l'hémogénie et les autres formes de purpuras hémopathiques. Le purpura observé ne présentant aucun des caractères connus de ces affections. Peut-on envisager le diagnostic de purpura tuberculeux ? Raisonnablement non, car ce malade est porteur d'une tuberculose peu évolutive et que le purpura tuberculeux se voit comme l'on sait dans les formes aiguës ou de généralisation terminale.

Il semble logique de penser à une relation de cause à effet entre l'absorption de P.A.S. et l'apparition des éléments cutanés. Là encore, on peut envisager la possibilité d'un purpura allergique surtout quand on sait que le malade est un éthylique et que l'existence d'une tare hépatique n'est pas sans favoriser la constitution d'un terrain propice aux accidents d'intolérance.

OBSERVATION VII

(Service de M. le Professeur PIÉCHAUD)

M. G... J.-P., 26 ans, fait en juillet 1942, une petite hémoptysie (quelques crachats hémoptoïques). On lui conseille de prendre six mois de repos, il reçoit en outre du calcium et des vitamines. En juillet 1944, nouvelle hémoptysie qui entraîne la création d'un pneumothorax droit. En mai 1945, nouvelle hémoptysie à la suite de laquelle on fait un pneumothorax gauche. Le pneumo droit est arrêté et repris successivement jusqu'en 1948, le pneumo gauche est entretenu régulièrement jusqu'en 1951. En 1950, il est à Cambo ; en janvier 1951, il est fait un pneumo-péritoine, qui est interrompu en mai, le malade ne le supportant pas.

Durant ces neuf années, M. G... n'a pas reçu de streptomycine, il a été traité par le calcium, l'huile de chaulmoogra, le P.A.S. per os ; les crachats ont toujours été positifs, la vitesse de sédimentation est restée de 23-90 le 7 octobre 1950, à 82-105 le 28 septembre 1951, sans descendre au-dessous de ces chiffres ni les dépasser.

Le malade entre le 3 octobre 1951 au Centre départemental de Phtisiologie Xavier-Arnozan. Il a un bon état général, pas d'asthénie ni de température. On note un peu de toux matinale avec quelques crachats. Du point de vue radiologique, il s'agit d'une forme ulcéro-caséeuse du lobe supérieur droit.

Le 19 novembre, à la suite de l'examen cardio-vasculaire et des épreuves fonctionnelles pulmonaires faites au Tondu, on abandonne l'idée d'une intervention chirurgicale d'une certaine importance. On envisage alors une spléotomie qui est en définitive refusée par le chirurgien sur la vue des radiographies antérieures à son entrée au Centre de Phtisiologie Xavier-Arnozan, et d'une tomographie pratiquée le 21 novembre 1951. Cette intervention se trouvant contre-indiquée par la pluricité des spélonques. Le 20 février 1952, le malade fait une petite hémoptysie accompagnée d'une réaction fébrile. Il est alors institué un traitement par la streptomycine à raison de :

1 gramme par jour pendant dix jours ;
puis un gramme tous les deux jours : 10 grammes.
puis un gramme tous les 3 jours : 10 grammes.

Le 8 mai 1952, M. G... émet quelques crachats hémoptoïques, la température reprend son allure d'avant la cure de streptomycine.

Le 8 juin 1952, on commence le Rimifon (hydrazide de l'acide isonicotinique). Le 1er juillet, sous l'effet du Rimifon, la température se stabilise et parallèlement l'image radiologique s'améliore d'assez nette façon. Cependant, on observe depuis quelques jours l'apparition de taches purpuriques, du type pétéchies, au niveau des chevilles. On arrête le Rimifon et on pratique les examens suivants :

1° Formule sanguine :

Globules rouges : 4.210.000.
Globules blancs : 9.200.
Taux hémoglobine : 80 %.
Polynucléaires neutrophiles : 67 %.
Polynucléaires éosinophiles : 0 %.
Lymphocytes : 21 %.
Monocytes : 12 %.
Plaquettes : 168.000.

2° Taux de prothrombine : normal.

3° Temps de saignement : 6' 30".

4° Temps de coagulation : 12'.

5° Signe du lacet : négatif.

6° Myélogramme :

Hémocytoblastes : 1.
Myélocytes : 21.
Myéloblastes : 1.
Métamyélocytes : 18.
Polynucléaires : 16.
Eosinophiles : 3.
Erythroblastes basophiles : 8.
Erythroblastes polychromatophiles : 17.
Erythroblastes orthochromatiques : 15.

COMPTE RENDU : Une moelle assez dense, légère réaction myéloïde. Pas de formes anormales. Mégacaryocytes : présence.

7° Intra-dermo-réaction à l'INH : ++ (il est pratiqué une intra-dermo chez un témoin recevant de l'INH, elle est positive : +. Chez un sujet vierge, elle est négative).

Après l'interruption du traitement à l'hydrazide de l'acide iso-nicotinique (INH), les pétéchies ont régressé). L'état général et fonctionnel reste bon.

M. G... J.-P., traité pour tuberculose cavitaire, a reçu successivement de l'huile de chaulmoogra, du P.A.S. et de la streptomycine, puis enfin de l'I.N.H. Ce dernier médicament amène une amélioration très nette de son état, mais voici que l'on note l'apparition de taches purpuriques, du type pétéchies, au niveau de ses chevilles ; on arrête l'administration de la drogue, les pétéchies regressent.

Tous les examens pratiqués ont été négatifs : formule sanguine, crase sanguine, signe du lacet, myélogramme. Mais fait intéressant, on pratique une intra-dermo-réaction à l'I.N.H. qui s'avère fortement positive chez notre malade, alors qu'elle se montre négative chez un sujet n'ayant jamais reçu le produit.

Pour toutes ces raisons, il nous semble raisonnable de penser que nous avons affaire à un purpura de nature allergique, d'étiologie médicamenteuse, surtout que l'on sait que l'I.N.H. est capable de déclancher de tels accidents.

OBSERVATION VIII

(Service de M. le Professeur PIÉCHAUD)

Jean C..., 48 ans, avait commencé sa tuberculose pulmonaire par une caverne sous-claviculaire droite, initialement traitée par collapsus médical imparfait. L'abandon de ce collapsus fut suivi d'une dissémination miliaire jugulée par une soixantaine de grammes de streptomycine ainsi que du P.A.S. intraveineux et buccal. Quelques mois plus tard, la caverne était traitée par deux temps de thoracoplastie, chirurgie réalisée sans difficulté, bien que le malade ait présenté dans ses antécédents lointains et récents des crises d'asthme. Il persistait une cavité résiduelle dans le moignon pulmonaire, tandis que la température restait à 37°5 le soir. C'est alors qu'on lui administre de l'isoniaside à la dose de 5 milligrammes par kilo de poids. Ce produit qui ne modifie pas la température, diminue l'appétit et provoque quelques palpitations. Au bout de quinze jours, apparaissent des éléments purpuriques au niveau des malléoles. Le traitement est suspendu.

On lui donne des antihistaminiques. Un hématome se forme au niveau de la malléole droite. Quatre jours plus tard, le malade ressent des malaises vagues, de la somnolence avec obnubilation qui sont mis sur le compte des antihistaminiques (3277 R.P.). Mais brusquement, dans la nuit du cinquième jour, survient un ictus mortel. L'exitus est précédé d'une ébauche d'hémiplégie droite avec déviation de la tête vers la gauche. Il n'a pas été possible devant la soudaineté des événements de pratiquer un examen du fond de l'œil, non plus qu'une ponction lombaire. L'ouverture de la boite cranienne faite quelques heures plus tard, montre de l'œdème cérébral. Dès l'ouverture de la dure-mère, le cerveau fait hernie et paraît d'un volume au-dessus de la normale ; il n'a pas été pesé. Des suffusions sanguines sont très nettes

du côté gauche. Les coupes montrent un purpura cérébral étendu à l'ensemble du cerveau. Le docteur Léger, qui a eu l'amabilité de faire l'histologie, a adressé le rapport suivant :

« Les coupes ont été pratiquées surtout dans la région des noyaux gris de la base. L'attention est retenue par le fait que la plupart des vaisseaux sont très dilatés et congestionnés, mais un fait se montre encore plus remarquable : dans les zones voisines des méninges et proche des formations choroïdiennes, on remarque une infiltration de très nombreux petits points arrondis assez foncés et sans structure, paraissant représenter des dépôts, peut-être du produit incriminé. Les dépôts parfois très importants, ne semblent pas avoir pu susciter encore une importante réaction gliale ou inflammatoire banale ».

Ce purpura cérébral et cutané est donc apparu sans que l'on ait pu relever des troubles de la crase sanguine qui était normale avant la thoracoplastie, ainsi qu'au moment du purpura. Le signe du lacet est négatif. Le myélogramme, dû à l'obligeance du docteur Léger, montre une moelle riche où les différentes lignées sont bien représentées, avec une réaction éosinophilique.

Par ailleurs, il n'y eut pas de poussée de température. Aucune trace d'accidents évolutifs ou de phénomènes infectieux. Le malade était en cours de traitement à l'isoniazide à l'exclusion de tout autre médicament ; il n'avait jamais eu de purpura.

Avant la vérification nécrologique des lésions, on avait envisagé la possibilité, soit :

— d'une hémorragie méningée sans spécificité ni hypertension, homologue d'une hémoptysie ;

— soit d'une hémorragie méningée avec hémorragie cérébrale, à cause de l'ébauche d'hémiplégie, et due à l'existence d'une masse tumorale, du type tuberculeux ;

— soit d'une hémorragie méningée par trouble de la crase sanguine, puisqu'il avait eu un purpura des membres peu de temps auparavant ;

— soit enfin d'une tuberculose subaiguë du névraxe, type Bariety et Garcin ; mais le film le plus récent précédant de trois

semaines l'issue fatale, et les découvertes anatomiques post-mortem, démentent l'hypothèse d'une poussée granulique.

En réalité, l'autopsie a montré un œdème cérébro-méningé avec purpura cérébral. On est tenté de rapprocher ce cas d'un fait rapporté par M. Bergouignan, d'un purpura cérébral avec poussée brusque d'apoplexie séreuse, au cours d'une encéphalite arsenicale survenue pendant une grossesse.

Nous pensons que chez ce malade, on peut parler de l'action toxique de l'I.N.H. sur un terrain allergique (il s'agissait d'un asthmatique.

TROISIEME PARTIE

Voici donc huit observations de purpuras relevés chez des tuberculeux en traitement. Ce qui est tout d'abord le plus remarquable, c'est le nombre relativement plus important de purpuras apparus ces dernières années, par rapport à ce qu'il était naguère. Nous rapportons en effet, huit observations et nous avons eu connaissance de quelques autres, toutes prises parmi les malades du Centre de Phtisiologie Xavier-Arnozan, entre la fin de 1949 et la fin de 1952, soit en trois ans. Or, dans ce même établissement, le docteur CAUSSIMON n'en avait eu connaissance que de trois cas en 11 ans (années 1923-1934). BENSAUDE et RIVET, en 1906, citaient sept cas en dix ans. LAWRASON BROWN, cité par J. CRUICE, en a compté trois sur mille malades.

Donc premier point, fréquence accrue des purpuras chez les tuberculeux.

Le deuxième point est de savoir sous quelle forme ils se présentent. Nous avons relevé un purpura hémopathique et six purpuras anhémopathiques.

Purpura hémopathique :

Il est indiscutable, c'est l'observation n° 1. La thrombocytopénie est manifeste, le caillot irrétractile. Le traitement au coagulène amène la cessation des symptômes.

Purpuras anhémopathiques :

Tous les autres, sauf un douteux, reconnaissent les signes de

cette forme clinique. Tous les examens sont négatifs, la crase sanguine n'est pas perturbée, le signe du lacet même est souvent négatif, ce qui n'est pas pour nous surprendre, puisque nous savons qu'il est inconstant, en particulier dans les purpuras allergiques. Tous les auteurs modernes insistent sur ce point. « Toutes les épreuves sont négatives. Le signe du lacet est lui-même négatif ; cet état constitue le syndrome que nous avons appelé anhémopathique » : C'est en ces termes que s'exprime P. Chevallier, dans un article consacré au purpura. De plus, parmi les purpuras anhémopathiques, les plus fréquents sont les purpuras allergiques. P. Cazal et P. Izarn rapportant une statistique portant sur 273 états hémorragiques, notent les purpuras allergiques dans la proportion de 50 % des purpuras anhémopathiques. Ils résulteraient non pas d'une fragilité vasculaire, mais d'une vasodilatation extrême des capillaires cutanés et viscéraux. Ils revêtent le plus souvent l'aspect clinique du purpura rhumatoïde. On observe brusquement et presque simultanément une éruption purpurique faite d'éléments papuleux prédominant aux membres inférieurs, des fluxions articulaires multiples mais surtout marquées aux genoux, une réaction thermique modérée (38°) On peut voir au cours de ces poussées passagères mais récidivantes des hématuries qui doivent être surveillées, car elles peuvent par leurs répétitions amener des lésions définitives se traduisant par une néphrite chronique. Chez l'enfant, on note souvent des signes de purpura abdominal (obs. n° 3) pouvant faire errer le diagnostic.

En ce qui concerne le facteur déclanchant, ce serait tantôt une infection focale, cutanée, ganglionnaire, une tuberculose pulmonaire récente, une prise de médicaments ou une injection d'antibiotique (streptomycine par exemple).

Les purpuras anhémopathiques que nous avons observés sont manifestement des purpuras allergiques, dans deux cas des intradermo réactions pratiquées avec le produit incriminé ont été positives et elles n'avaient été faites que dans ces deux cas. Les

sujets vierges ont présenté des réactions négatives. Où le problème se complique, c'est lorsqu'il s'agit de déterminer la part du médicament et celle de la tuberculose. Dans les observations 6 et 7, il semble bien que le médicament puisse être incriminé, mais il faut quand même faire une restriction quant au terrain. Ne peut-on pas penser aussi à une allergie de nature infectieuse. Les produits de désintégration des corps bacillaires ne pourraient-ils pas jouer un rôle dans le déterminisme de ces accidents. On en est réduit aux hypothèses.

En troisième lieu, nous allons classer ces purpuras suivant le médicament qui semble lié à leur apparition.

1°) LA STREPTOMYCINE

Ce sont les observations 1, 2 et 3.

Les manifestations cutanées dues à la streptomycine sont connues et suffisamment nombreuses pour avoir fait l'objet en France d'un tableau spécial dans la nomenclature des maladies professionnelles indemnisables. Ces manifestations vont de la vaso-dilatation subite, généralisée ou localisée à la face, aux éruptions de type divers et jusqu'au purpura signalé chez une malade de FARRINGTON. Dans cette observation, il s'agissait d'une malade traitée par la streptomycine et qui, porteuse d'une éruption maculo-papuleuse, vit apparaître un purpura au-dessus du lieu de striction d'un tourniquet. Le temps de saignement, de coagulation et le nombre des plaquettes étaient normaux chez cette malade. Mais le purpura peut apparaître dans d'autres circonstances. C'est ainsi que BENHAMOU relate l'apparition de pétéchies au niveau des paupières d'un enfant de trois ans, traité avec succès par la streptomycine depuis neuf mois, pour une méningite tuberculeuse, et qui, alors qu'il ne recevait plus que 0,50 gr. de ce produit, voyait survenir ce purpura après chaque ponction lombaire. La formule sanguine montra 18 % de poly-

neutro. La crase sanguine n'était pas perturbée. Il s'agissait ici d'une anémie folicoprive s'accompagnant de neutropénie comme dans l'anémie sulfamidée. « Le purpura dans ce cas, doit faire penser à un syndrome agranulocytaire qui peut traduire une moelle désertique et nécessiter en même temps que l'interruption de la streptomycine, un traitement par les transfusions, la pénicilline et l'acide folique ».

Dans l'observation n° 1, les accidents ne sont pas de cette nature. On trouve, en effet, une thrombocytopénie importante (30.000 plaquettes) et le caillot irrétractile. On note de plus une légère participation rénale. Dubois, de Bruxelles, avait signalé un cas de purpura déclanché par la streptomycine, avec thrombocytopénie (60.000 plaquettes). P. Galy, J. Favre-Gilly et P. Morel rapportent un cas de purpura thrombocytopénique au début du traitement d'une tuberculose hématogène par la streptomycine. Il semble probable que dans toutes ces circonstances, la streptomycine a déclanché des accidents d'intolérance plutôt que d'intoxication médicamenteuse vraie, accidents rendus possibles par une préparation du terrain liée à la maladie tuberculeuse.

Dans l'observation n° 2, c'est à un purpura anhémopathique que nous avons à faire, purpura d'allure rhumatoïde, récidivant, vraisemblablement allergique. Dans le déterminisme de ce purpura rhumatoïde, l'allergène déclanchant n'est pas seul en jeu, il y faut aussi un terrain préparé.

Dans l'observation n° 3, il importe de faire le départ entre deux faits : s'agit-il d'un purpura comme on en voit apparaître en même temps que l'installation de l'allergie tuberculinique ou d'un purpura lié à la streptomycinothérapie. Dans le premier cas, le purpura serait lié directement à l'infection, on sait que certains foyers ganglionnaires peuvent être à l'origine de manifestations allergiques ; dans le domaine de la tuberculose, J. Brun, de Lyon, a montré cette relation dans l'apparition de l'érythème noueux. Peut-être certains purpuras rhumatoïdes de la tuberculose primo-

secondaire pourraient-ils se recommander d'un semblable mécanisme. Dans l'autre hypothèse, ce serait encore la thérapeutique, ici streptomycine qu'il faudrait incriminer, nous ne concluerons pas.

Dans ces trois, nous éliminerons le purpura tuberculeux ; nous pensons que le premier répond à une intolérance médicamenteuse, les deux autres à des phénomènes allergiques de nature médicamenteuse ou infectieuse. Dans les trois cas, nous pensons que le terrain a joué un rôle important dans le déterminisme des accidents, rôle qui expliquerait dans une certaine mesure, le fait que dans un cas le purpura fut thrombocytopénique, alors que dans les deux autres observations, il n'y avait aucune trace de troubles quelconques de la crase ou de la formule sanguine.

2°) LE THIOSEMICARBAZONE

Les observations 4 et 5 concernent des malades ayant fait des accidents purpuriques alors qu'ils étaient en traitement par le thiosemicarbazone. En effet, des incidents, voire même des accidents peuvent se produire au cours de l'administration de thiosemicarbazone. C'est ainsi que l'on trouve signalés dans la littérature : l'anorexie, les nausées, vomissements, éosinophilie et neutropénie, ictère, albuminurie. Les purpuras, les œdèmes sont retrouvés beaucoup plus rarement. On sait enfin que cette drogue est capable d'engendrer des accidents graves toxiques avec thrombocytopénie.

Dans le cas de l'observation n° 4, on était amené à discuter la possibilité d'un purpura toxique médicamenteux, car on avait une thrombocytopénie à 115.000, mais les accidents dans cette éventualité, ont une allure bien plus grave ; on trouve souvent une agranulocytose, ce qui n'était pas le cas ; par contre, on ne manquait pas d'être frappé par la réaction éosinophilique de la moelle. Il y avait encore une intra-dermo réaction positive, la

disparition du purpura après la prise d'antihistaminiques de synthèse, le fait enfin que le T.B.I. avait été donné à doses minimes et régulièrement croissantes.

Il est à remarquer que le purpura avait été précédé de troubles digestifs et de céphalées qui auraient été les témoins d'une intolérance digestive.

Dans l'observation n° 6, les phénomènes furent identiques, mais il n'y eut pas de thrombocytopénie, tous les examens furent négatifs, ce qui plaide bien en faveur d'une manifestation allergique. Nous sommes tenté de croire, à la lumière de ces deux observations qu'une réaction de nature allergique peut à un stade ultérieur se manifester par des troubles de la lignée plaquettaire comme dans l'observation n° 4 et marquer ainsi le passage de l'allergie à l'intolérance puis plus tard à la toxicité pure, allant ainsi du purpura anhémopathique au purpura hémopathique.

3°) LE P.A.S.

Dans un numéro de *La Revue de la Tuberculose de* 1950, MM. Secousse et Tessier rapportaient treize observations de troubles divers dus au P.A.S., et parmi ceux-ci trois purpuras. Nous avons exposé une de leurs observations (obs. 6). Dans les trois cas, il n'y a pas eu de troubles nets de la crase sanguine, ni thrombopénie. On peut donc ranger ces purpuras parmi les purpuras anhémopathiques et ces derniers dans la catégorie des purpuras allergiques.

Chez un malade, une intra-dermo réaction au P.A.S. fut légèrement positive, il y eut une éosinophilie sanguine à 5 %. Une fois encore, il faut invoquer la notion de terrain ; en effet, chez aucun de ces trois sujets, les manifestations ne furent exactement semblables ; les doses auxquelles ces malades ont été sensibles ont également varié.

Il semble qu'il y ait une susceptibilité individuelle qui peut être influencée non seulement par la maladie tuberculeuse elle-même, mais par toute tare individuelle comme par exemple l'alcoolisme.

4°) L'ISONIAZIDE

Dernier venu dans l'arsenal des armes antituberculeuses, l'isoniazide chez deux malades du Centre départemental de Phtisiologie Xavier-Arnozan semble l'agent causal d'un purpura. Ce purpura fut d'ailleurs suivi d'une issue fatale chez l'un d'eux. D.-M. Collins, dans le *British Medical Journal* du 16 août 1952 rapporte de son côté l'observation d'un purpura au cours d'un traitement à l'isoniazide. « Un homme de 34 ans fit une infection tuberculeuse dans l'espace extra-pleural, après une thoracoplastie. Il était traité à la streptomycine et au P.A.S., on ajouta par la suite l'isoniazide au traitement. Après 28 jours de cette thérapeutique combinée, il fit soudainement une éruption purpurique violente et étendue comprenant les membres et le tronc. A la même époque, il se plaignit de douleurs dans les articulations, qui étaient rouges et enflées. On observa de l'albuminurie, de l'hématurie, de nombreux cylindres hyalins et granuleux. Le test de résistance capillaire fut négatif, le temps de saignement était de 3' 25'', le temps de coagulation de 6', la formule sanguine normale, les plaquettes à 400.000. On donna l'isoniazide seul, le purpura réapparut, la streptomycine et le P.A.S. administrés dans le passé, n'avaient donné lieu à aucun effet fâcheux ». Nous avons bien le tableau clinique du purpura rhumatoïde, l'apparition des pétéchies coïncidant avec le gonflement articulaire et la réaction rénale.

Dans notre observation n° 7, nous avons observé également l'apparition d'un purpura au cours d'un traitement à l'isoniazide, pensant à la nature allergique des manifestations précédemment

rencontrées ; il a été pratiqué une intra-dermo réaction à l'I.N.H. qui s'est montrée fortement positive ; chez un témoin recevant également la drogue, elle donna une réponse positive, mais la réaction fut beaucoup plus légère ; enfin elle fut négative chez un sujet non traité.

Dès l'apparition du purpura, l'administration de l'isoniazide fut stoppée. L'état général et fonctionnel restent bons.

Dans le cas suivant (obs. 8), les choses allèrent beaucoup plus mal, puisque les accidents commençant par un purpura malléolaire, se terminèrent brutalement quatre jours plus tard et malgré l'interruption du traitement, par la mort. A la nécropsie, il a été reconnu un œdème cérébro-méningé avec purpura cérébral. Tous les examens sanguins pratiqués avant l'issue fatale avaient été négatifs. Ce purpura cutané et cérébral est apparu sans modification de température, en l'absence de toute poussée évolutive, au cours d'un traitement à l'isoniazide à l'exclusion de tout autre médicament. .

Il a été décrit des réactions vasculaires et fortement congestives au cours de certaines chimiothérapies. M. Bergouignan en décrit un cas dans une encéphalite post-arsenicale pendant une grossesse. Ces accidents ne s'accompagnent d'aucun trouble décelable de l'hémostase et sont le fait de perturbations vasomotrices.

On peut ainsi rapprocher ces accidents des purpuras allergiques. Etant donné ce que nous avait appris le cas précédent, on peut avancer que chez ce malade allergique (il s'agissait d'un asthmatique), l'isoniazide trouvait un terrain favorable pour créer des accidents graves.

⁂

Le pronostic est en général bénin, et c'est là ce qui en dehors des troubles de la crase sanguine et de la thrombopénie, le distingue du purpura tuberculeux. Lorsque naguère, on voyait apparaître chez un phtisique une éruption purpurique, c'était

l'équivalent d'un arrêt de mort. Il arrivait souvent d'ailleurs que le patient succombât autant de l'anémie résultant des hémorragies qui accompagnaient le purpura, que de l'aggravation concommittante de sa tuberculose. Maintenant, on ne voit presque plus de purpura tuberculeux. Le dépistage précoce, les moyens de diagnostic accrus dans leur nombre et leur efficacité, les progrès de la thérapeutique font que les malades sont soignés plus tôt et plus activement qu'autrefois, trop activement même. Il semble que même en présence d'un purpura tuberculeux authentique, on ait actuellement les moyens de combattre les complications jadis fatales.

C'est donc surtout le pronostic de la tuberculose qui importe, le purpura apparaissant comme un épiphénomène et son évolution ne semblant pas affecter celle de la maladie sous-jacente. Cependant, cette bénignité ne doit pas faire se relâcher notre vigilance. L'observation malheureuse du malade traité par l'I.N.H. est une « dure leçon ». A un moment où l'on a tendance à imbiber les malades d'antibiotiques, elle vient rappeler que les événements vont parfois si vite que tel fait réputé bénin se transforme à la stupéfaction générale en une catastrophe. A telle enseigne que le purpura apparaissant chez un tuberculeux en traitement doit être encore maintenant considéré non plus comme le signal d'alarme annonçant un événement inéluctablement fatal, mais plutôt comme une invitation sérieuse à redoubler de vigilance. Chaque malade a une personnalité humorale bien affirmée, ce serait une erreur grave de ne pas tenir compte de cette diversité dans l'établissement et la conduite d'une thérapeutique qui se veut, par essence même, bénéfique.

⁂

Du point de vue thérapeutique, il y a lieu de faire une distinction entre les purpuras hémopathiques et les purpuras anhémopathiques ou allergiques.

Les premiers bénéficient d'un traitement hémostatique dont l'intensité sera proportionnée à celle du syndrome. Dans les formes légères, on donnera du chlorure de calcium, des hémostatiques du type coagulène, arrhémapectine, associés à de la vitamine C et P. Dans les formes graves, on sera amené à pratiquer des transfusions répétées. Par la pénicilline, on préviendra l'apparition d'infections que la granulopénie rend particulièrement fréquentes et sévères.

Les seconds seront justiciables au début de leur évolution, des antihistaminiques de synthèse. En réalité, c'est surtout le repos au lit et la suppression de l'allergène qui sont susceptibles de supprimer les récidives. LANCERON préconise la procaïne en injection intra-veineuse ; la cortisone et l'A.C.T.H. ont été proposés dans les formes sévères.

CONCLUSIONS

I. — Le purpura chez les tuberculeux semble plus fréquent actuellement qu'il ne l'était naguère. Nous apportons huit observations portant sur les malades hospitalisés au Centre de Phtisiologie Xavier-Arnozan, de fin 1949 à fin 1952.

II. — Si les progrès du diagnostic précoce et du dépistage, alliés à ceux de la thérapeutique, ont fait régresser et presque disparaître les purpuras tuberculeux décrits naguère aux ultimes phases de la phtisie, l'usage intensif des antibiotiques a fait apparaître d'autres formes de purpuras de nature toxique ou allergique, qui sont parfois fort préjudiciables aux malades.

III. — Les purpuras observés actuellement sont dans leur ensemble des purpuras anhémopathiques, cliniquement de forme rhumatoïde, ne s'accompagnant d'aucun trouble de la crase sanguine et d'aucune modification de l'hémogramme ; réserve doit être faite du test à l'héparine qui n'a pas été pratiqué. Naguère, dans la mesure où l'on a pu être renseigné, on notait une thrombocytopénie, l'irrétractilité du caillot et la positivité du signe du lacet.

IV. — Les purpuras anhémopathiques observés semblent être de nature allergique. Le médicament paraît être l'allergène, mais il ne doit pas être mis seul en cause. La maladie tuberculeuse peut être considérée comme favorisant une modification humorale d'un terrain sur lequel, la drogue, à l'instar d'un catalyseur, permet l'apparition des phénomènes allergiques.

V. — Le purpura n'a plus ce caractère de dramatique prélude de l'issue fatale chez les tuberculeux. Il est la plupart du temps de pronostic bénin et ne semble pas modifier l'évolution propre de la maladie.

VI. — Du point de vue pratique, la plus grande vigilance doit être apportée à la surveillance, tant de la fragilité vasculaire que des modifications éventuelles de la formule et de la crase sanguine chez les tuberculeux en traitement ; il importe de se montrer circonspect dans l'administration des médicaments, en particulier lorsque ces derniers n'ont pas encore été suffisamment étudiés et éprouvés, et ne faire fi en aucune façon, des moindres signes d'intolérance.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :

P. Le Doyen, l'Assesseur : R. SIGALAS

Le Président de Thèse : F. PIECHAUD.

Vu et permis d'imprimer,

Bordeaux, le 28 février 1953.

Le Recteur,

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

AUBERTIN (E.), DULONG DE ROSNAY (Ch.), LABADIE (P.) et MARTIN-DUPONT (Cl.). — L'intérêt du test de tolérance à l'héparine dans les états hémorragiques. In *Journal de Médecine de Bordeaux*. Décembre 1952, p. 1186.

BENSAUDE et RIVET. — Purpura hémorragique et tuberculose. *Presse Médicale*, 25 juillet 1906, n° 51, p. 469 et 470.

BRICAUX (H.). — Les thiosémicarbazones. In *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1951. P. 243.

BUISINE (J.E.L.). — Contribution à l'étude de l'érythème noueux et du purpura, considérés spécialement dans leur rapport avec la tuberculose. Thèse Bordeaux, 1891-92, n° 1.

CAZAL (P.) et IZARN (P.). — Le diagnostic et le traitement des syndromes hémorragiques. In *Gazette Médicale de France*. Tome 59. N° 15, août 1952, p. 917 à 929.

CHEVALLIER (P.). — Les purpuras. In *La Revue du Praticien*. Tome II. N° 24, 21 septembre 1952, p. 1579.

COLLINS (D.M.). — Purpura au cours d'un traitement à l'isoniazide. In *British Med. Journal*. 16 août 1952.

CROZAT (P.), FAVRE-GILLY (J.). PERRIN (L.), DURANT (J.). — Essai d'une classification rationnelle des purpuras. In *Journal de Médecine de Lyon*, 20 janvier et 5 février 1949.

DEBRÉ (R.), BRISSAUT (H.E.) et SOULIER (J.P.). — Purpura, tuberculose et streptomycine. In *Le Sang*. 1949. N° 6, p. 353 à 357.

DUPUIS (H.). — Purpura et Tuberculose. Thèse Bordeaux, 1943. N° 24.

Fontan (A.), Verger (P.), Bentegeat (J.) et Mme Verger (P.). — Purpura et primo-infection. In *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1943, p. 70.

Galy (P.), Favre-Gilly (J.) et Morel (P.). — Purpura thrombocytopénique au début du traitement d'une tuberculose hématogène, par la streptomycine. In *Le Sang*. 1949, n° 6.

Grenet (H.). — Pathogénie du purpura ; Recherches cliniques et expérimentales. Thèse Paris, 1904. N° 157.

Guérineau (P.). — Tuberculose atypique et foyer ganglionnaire. Thèse Bordeaux, 1948.

Hayem. — Du purpura. *Presse Médicale*, 22 juin 1895.

Jordon (S.W.). — Sensibilisation cutanée à l'I.N.H., in *Journal Am. Association*. 2 août 1952.

Morin (M.), Nehlil (J.), Pichon (R.). — La streptomycine, p. 92 et 108. Masson et Cie, édit., 1949.

Nicolas (F.). — Sur des formes hémopathiques de la tuberculose broncho-pulmonaire. Thèse Bordeaux, 1951.

Piéchaud (F.), Fréour (P.), Nappée (J.) et Crenes. — Sur un cas de purpura chez une tuberculeuse pulmonaise traitée par la streptomycine, in *Journal de Bordeaux*, 1950, p. 234 à 237.

Piéchaud (F.), Tessier (R.), Nappée (J.) et Labrousse. — Purpura cérébral au cours d'un traitement à l'isoniazide. In *Journal de Bordeaux*. oct. 1952, n° 10, p. 989 et Congrès de l'Union intern. de la Tuberculose, Rio de Janeiro, août 1952.

Raffin (de) la Raffinie (G.H.). — Purpura et tuberculose. Thèse Bordeaux, 1905, n° 10.

Ravina. — Tuberculose aiguë granulique et purpura. In *La Presse Médicale*, 1952. N° 10, p. 193.

Rist (E.). — Les symptômes de la Tuberculose pulmonaire et ses complications, p. 750 à 770. Masson, édit. 1949.

Secousse (H.), Tessier (R.), Nappée (J.) et Nicolas (F.). — Purpura avec modifications du myélogramme au cours d'un traitement par thiosémicarbazone. In *Journal de Médecine de Bordeaux*. 1951. N° 10, p. 902 à 906.

Secousse (H.) et Tessier (R.). — Intoxication au P.A.S. avec purpura. In *Revue de la Tuberculose*. 1950, p. 744.

TABLE DES MATIERES

Introduction 9

Historique 11

Le purpura tuberculeux 14

Classification des purpuras 20

Observations 24

Troisième partie 43

Conclusions 53

Bibliographie 55

UNION
FRANÇAISE
D'IMPRESSION
BORDEAUX